

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS


PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

REC'D 13 JUN 2006

PCT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts CMD 2595 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/PEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2005/001506	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15.02.2005	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 19.02.2004
Internationale Patentklassifikation (IPC) oder nationale Klassifikation und IPC INV. B01D69/08 B01D67/00 A61M1/16 B01D71/68 B01D71/64		
Anmelder MEMBRANA GMBH et al.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 5 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enhalten, nur in elektronischer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Berichts</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 15.12.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 12.06.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Goers, B Tel. +49 89 2399-7343	



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/001506

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bescheid auf

- ☒ der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde.
- ☐ einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 a) und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4 a))
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 a) und/oder 55.3 a))

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-43

in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-17

eingegangen am 13.04.2006 mit Schreiben vom 12.04.2006

- ☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☒ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☒ Ansprüche: Nr. 18-20
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

- ☐ Beschreibung: Seite
- ☐ Ansprüche: Nr.
- ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
- ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/001506

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-19
	Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ja: Ansprüche 1-19
	Nein: Ansprüche
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ja: Ansprüche: 1-19
	Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Zu Punkt V

0 Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: US-A-5 505 859 (DUNWEG ET AL) 9. April 1996 (1996-04-09)
D2: US-A-5 683 584 (WENTHOLD ET AL) 4. November 1997 (1997-11-04)

1 Die Änderungen erfüllen die Anforderungen von Artikel 34(2)b PCT.

2 Neuheit
Durch die Aufnahme des neuen Merkmals "physikalisch gebundenes Polyelektrolyt" ist die Neuheit über Dokument D2 hergestellt.

Anspruch 1 definiert eine Membran, welche

- i aus einem hydrophilen Polymer/ Polymergemisch besteht (d.h. mit Wasser benetzbar ist, auch wenn keine Porenstabilisatoren verwendet werden) sowie
- ii offenporig und
- iii integral asymmetrisch ist,
- iv eine Trennschicht von 0.1-2 Mikrometer Dicke besitzt und
- v eine definierte Performance bezüglich der Ultrafiltrationsrate von Albumin sowie einen hohen Siebkoeffizienten für Cytochrom C ($SK_{CC} \geq 0.8$) sowie einen sehr niedrigen ($SK_{Alb} \leq 0.005$) für Albumin aufweist (scharfe Trenncharakteristik).

Gekennzeichnet ist die Membran dadurch,

- vi dass sie ein Polyelektrolyt mit negativen Festladungen physikalisch gebunden aufweist.

Eine Membran umfassend die Merkmale i-vi gemäß Anspruch 1 sowie eine Methode zu deren Herstellung gemäß Anspruch 10 ist dem Stand der Technik nicht zu entnehmen und erfüllt daher die Erfordernisse von Artikel 33(2) PCT.

3 Erfinderische Tätigkeit

3.1 Im Stand der Technik sind Siebkoeffizienten für verschiedene Moleküle mittleren Molekulargewichtes dokumentiert, wobei Cytochrom C die Rolle eines Markermoleküls zukommt.

Cytochrom C MW: 12.500 Da

Mikroglobulin β_2 MW: 11.800 Da

Myoglobulin MW: 16.900 Da

Die Siebkoeffizienten dieser Stoffe sind in etwa vergleichbar und können daher in analoger Weise zum Vergleich herangezogen werden.

- 3.2 D2 offenbart eine asymmetrische integrale Hohlfasermembran ohne Fingerporen und mit innenliegender Trennschicht (Abb. 4b und Sp.7, Z. 38-48: "uniform sponge-like structure") aus einem polaren Polyimid. Laut Anspruch 28 ist der Bereich für $SK_{Alb} \leq 0.01$ (vorzugsweise 0.0, Sp.37, Z.16) und für $SK_{CC} \geq 0.65$. Testdatensatz 6 weist folgende Werte gemäß Sp.37, letzter Absatz, auf:

$$SK_{Alb} = 0.0$$

$$SK_{Myoglobin} = 0.82$$

Da Myoglobin ein höheres Molekulargewicht als Cytochrom aufweist (vgl. Punkt 3.1) kann von einem noch höheren Siebkoeffizienten für Cytochrom ausgegangen werden. Bei den gemäß D2 hergestellten Membranen handelt es sich ebenfalls um "high-flux-Membranen" mit einem Wert $UFR_{Wasser} \geq 500 \text{ mL}/(\text{m} \cdot 2 \cdot \text{h} \cdot \text{mmHg})$, vgl. Anspruch 24. Der entsprechende UFR_{Alb} Wert müsste daher im beanspruchten Bereich liegen.

Zudem ist die Membran wiederbenetzbar "rewettable" ohne Verwendung zusätzlicher Porenstabilisatoren wie Glycerin (Sp.31, Z.62 - Sp.32, Z.2).

Der Gegenstand von Anspruch 1 unterscheiden sich von D2 durch Merkmal vi.

Das Problem liegt in der zuverlässigen Einstellung der scharfen Trenncharakteristik einer wiederbenetzbaren hydrophilen Membran unabhängig von der Zusammensetzung des hydrophilen Polymers/ Polymergemisches (welches gemäß jeder der Gegenhaltungen D1 oder D2 genau einzustellen ist).

Die Lösung liegt in der Herstellung (Anspruch 10): Mindestens 0.025 % Polyelektrolyt mit negativer Festladung muss dem Polymergemisch beigesetzt sein, damit dieses physikalisch gebunden in der entgültigen Membran entsprechend die Trenneigenschaften beeinflusst.

Da dies durch die Gegenhaltungen nicht nahegelegt wird, erfüllt der Gegenstand der Ansprüche 1 und 10 die Erfordernisse von Artikel 33(3) PCT.

Zu Punkt VIII

- i Bei der Definition des Gegenstandes mittels Parameter müssen diese unzweideutig im Anspruch definiert sein (Artikel 6 PCT und Richtlinien C III 4.7a). Da dies gemäß der Ausführungen der Anmelderin auf Basis der Beschreibung möglich ist (vgl. Argumentation S.5, §3 mit Schreiben vom 13.12.05), können die Parameter in entsprechend klargestellter Weise (d.h. **mittels eines Verweises zu der Methodendefinition in der Beschreibung**, vgl. Richtlinien C III 4.10a(i)) im Anspruch 1 zur Membrancharakterisierung verwendet werden.
- ii Das Funktionsmerkmal "in trockenem Zustand frei von Porenstabilisatoren" ist in Kombination mit dem Satz aus der Präambel "hydrophile, mit Wasser benetzbare Membran" klar gemäß Artikel 6 PCT: Die Verwendung von Porenstabilisatoren wie Glycerin ist nicht erforderlich, um die Wiederbenetzbarkeit mit Wasser zu ermöglichen.
- iii Das Merkmal "schwammartig" (Anspruch 6) wird auf Basis der seitens des Anmelders eingereichten Dokumente als eindeutiger Fachbegriff und Gegensatz zu "Fingerporen" als klar gemäß Artikel 6 PCT akzeptiert.
- iv Die Beispiele, die der erfindungsgemäßen Herstellungsmethode (Anspruch 10) nicht entsprechen (z.B. Beispiel 9a oder Vergleichsbeispiel 10b: Gewichtsanteil des Polyelektrolyten < 0.025%) sind entsprechend zu kennzeichnen.

High-Flux Dialysemembran mit verbessertem Trennverhalten

Patentansprüche:

1. Hydrophile, mit Wasser benetzbare, semipermeable Hohlfasermembran insbesondere zur Hemodialyse, Hemodiafiltration oder Hemofiltration auf Basis eines die Membranstruktur aufbauenden synthetischen hydrophilen Polymers oder einer Kombination aus einem die Membranstruktur aufbauenden synthetischen ersten Polymer und einem hydrophilen zweiten Polymer, wobei das synthetische erste Polymer in der Kombination hydrophil oder hydrophob sein kann und das hydrophile zweite Polymer im Falle, dass das synthetische erste Polymer hydrophob ist, für die Hydrophilie der Hohlfasermembran sorgt, wobei die Hohlfasermembran über ihre Wand eine offenporige integral asymmetrische Struktur, an ihrer dem Lumen zugewandten Innenoberfläche eine Poren aufweisende Trennschicht von 0,1 bis 2 μm Dicke sowie an die Trennschicht angrenzend eine offenporige Stützschiicht besitzt, wobei die Hohlfasermembran eine Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 25 bis 60 $\text{ml}/(\text{h} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{mmHg})$ und nach einer vorherigen Trocknung einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,8 in Kombination mit einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 aufweist, und wobei die Hohlfasermembran im trocknen Zustand frei von Zusätzen ist, die die Poren in der Membranwand stabilisieren, dadurch gekennzeichnet, dass in der Trennschicht ein Polyelektrolyt mit negativen Festladungen physikalisch gebunden ist.

Anlage 1 zum Schreiben vom 12.04.2006
Austauschseiten

Internat. Az. PCT/EP2005/001506

46

2. Hohlfasermembran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein die Membranstruktur aufbauendes hydrophobes erstes Polymer und ein hydrophiles zweites Polymer umfasst.
3. Hohlfasermembran nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe erste Polymer ein aromatisches Sulfonpolymer wie z.B. Polysulfon, Polyethersulfon Polyphenylensulfon oder Polyarylethersulfon, ein Polycarbonat, Polyimid, Polyetherimid, Polyetherketon, Polyphenylensulfid oder ein Copolymer oder eine Mischung dieser Polymere ist.
4. Hohlfasermembran nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophobe erste Polymer ein Polysulfon oder ein Polyethersulfon ist.
5. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das hydrophile zweite Polymer Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyglykolmonoester, Polysorbitat, Carboxymethylcellulose oder ein Copolymer dieser Polymere ist.
6. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Stützsicht von der Trennschicht ausgehend über im wesentlichen die gesamte Wand der Hohlfasermembran erstreckt, eine schwammartige Struktur aufweist und frei von Fingerporen ist.
7. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,85 aufweist.
8. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,003 aufweist.

9. Hohlfasermembran nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 mit einer Ultrafiltrationsrate in Albuminlösung im Bereich von 30 bis 55 ml/(h·m²·mmHg).
10. Verfahren zur Herstellung hydrophilen, mit Wasser benetzbaren semipermeablen Hohlfasermembran, wobei das Verfahren die Schritte umfasst
 - a. Herstellung einer homogenen Spinnlösung umfassend 12 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Spinnlösung, eines synthetischen hydrophilen Polymers oder 12 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Spinnlösung, eines synthetischen ersten Polymers in Kombination mit 0,1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Spinnlösung, eines hydrophilen zweiten Polymers, wobei das synthetische erste Polymer in Falle der Kombination hydrophil oder hydrophob sein kann, sowie gegebenenfalls weitere Additive in einem Lösemittelsystem,
 - b. Extrusion der Spinnlösung durch den Ringspalt einer Hohlfadendüse zu einem Hohlfa-
 - c. Extrusion einer Innenfüllung durch die zentrale Öffnung der Hohlfadendüse, wobei die Innenfüllung ein Koagulationsmedium für das synthetische erste Polymer ist, welches ein Lösemittel sowie ein Nichtlösemittel für das synthetische erste Polymer umfasst,
 - d. Inkontaktbringen der Innenfüllung mit der Innenseite des Hohlfadens zur Auslösung der Koagulation im Inneren des Hohlfadens und zur Ausbildung einer Trennschicht an der Innenseite des Hohlfadens und der Membranstruktur,
 - e. Hindurchleiten des Hohlfadens durch ein Koagulationsbad, um gegebenenfalls die Ausbildung der Membranstruktur zu vervollständigen und um die Membranstruktur zu fixieren,
 - f. Extraktion der so gebildeten Hohlfasermembran zur Entfernung des Lösemittelsystems sowie löslicher Substanzen,
 - g. Trocknung der Hohlfasermembran,

dadurch gekennzeichnet, dass die Innenfüllung einen Polyelektrolyten mit negativen Festladungen enthält, wobei der Gewichtsanteil des Polyelektrolyten 0,025 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Innenfüllung, beträgt und wobei die Verfahrensschritte so durchzuführen sind, dass eine Hohlfasermembran gemäß Anspruch 1 mit einem Siebkoeffizienten für Cytochrom C von mindestens 0,8 in Kombination mit einem Siebkoeffizienten für Albumin von höchstens 0,005 erhalten wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Spinnlösung 12 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Spinnlösung, eines hydrophoben ersten Polymers in Kombination mit 0,1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Spinnlösung, eines hydrophilen zweiten Polymers enthält.
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass als erstes hydrophobes Polymer ein aromatisches Sulfonpolymer wie z.B. Polysulfon, Polyethersulfon, Polyphenylensulfon oder Polyarylethersulfon, ein Polycarbonat, Polyimid, Polyetherimid, Polyetherketon, Polyphenylensulfid, ein Copolymer oder eine Mischung dieser Polymere eingesetzt wird.
13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass als zweites hydrophiles Polymer Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyvinylalkohol, Polyglykolmonoester, Polysorbitat, Carboxymethylcellulose oder ein Copolymer dieser Polymere eingesetzt wird.
14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösemittelsystem ein polares aprotisches Lösemittel umfasst.
15. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Polyelektrolyt ausgewählt ist aus der Gruppe der Polyphosphorsäuren, der Polysulfonsäuren oder der Polycarbonsäuren.

Anlage 1 zum Schreiben vom 12.04.2006
Austauschseiten

Internat. Az. PCT/EP2005/001506

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Polycarbon-
säuren Homo- oder Copolymere der Acrylsäure sind.

17. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 16, dadurch ge-
kennzeichnet, dass der Gewichtsanteil des Polyelektrolyten 0,01 bis 1 Gew.-%
%, bezogen auf das Gewicht der Innenfüllung, ist.